· 论著 ·

人乳头瘤病毒相关与非人乳头瘤相关宫颈腺癌的临床病理特征比较及预后研究

张树静[1]，孙立新[2*]，曹雨晴[2]

1.030000 山西省太原市，山西医科大学研究生院
2.030013 山西省太原市，山西省肿瘤医院 中国医学科学院肿瘤医院山西医院 山西医科大学附属肿瘤医院妇瘤科
*通信作者：孙立新，主任医师；E-mail：sunlx1218@126.com

【摘要】 **背景** 宫颈腺癌中大部分由人乳头瘤病毒（HPV）感染引起，只有10%~15%与HPV感染无关，然而HPV相关宫颈腺癌（HPVA）与非HPV相关宫颈腺癌（HPVI）的比较性研究较少，且尚少有研究探讨宫颈腺癌的预后高危因素。**目的** 探讨HPVA与HPVI的临床病理特征及预后差异。**方法** 选取2017年1月—2021年9月山西省肿瘤医院妇瘤科诊治的宫颈腺癌病例227例，其中HPVI 47例（20.7%），HPVA 180例（79.3%）。收集患者的临床病理特征，同时对患者进行随访，随访截至2023-09-30。记录患者的总生存时间（OS）和无进展生存期（PFS）。**结果** 单因素Kaplan-Meier分析结果显示，年龄≥50岁、肿瘤最大直径≥4 cm、HPVI、国际妇产科联盟（FIGO）Ⅱ~Ⅳ期、宫颈浸润深度≥1/2、淋巴结转移、脉管内癌栓、神经侵犯、宫体受侵及卵巢转移者复发转移率、死亡率较高（P<0.05）。多因素Cox比例风险回归分析结果显示，年龄（HR=1.056，95%CI=1.021~1.091）、肿瘤体积（HR=1.266，95%CI=1.006~1.594）、病理是否为HPV相关型（HR=2.060，95%CI=1.073~3.956）、脉管内癌栓（HR=4.986，95%CI=2.478~10.032）、神经侵犯（HR=5.632，95%CI=2.159~14.687）为宫颈腺癌PFS的独立预后因素，年龄（HR=1.056，95%CI=1.021~1.093）、肿瘤体积（HR=4.147，95%CI=1.384~12.424）、病理是否为HPV相关型（HR=4.371，95%CI=1.602~11.925）、FIGO分期（HR=1.748，95%CI=1.057~2.889）、脉管内癌栓（HR=8.054，95%CI=3.905~16.608）及神经侵犯（HR=3.842，95%CI=1.147~12.872）是宫颈腺癌OS的独立预后因素（P<0.05）。**结论** HPVI与HPVA相比，有较差的临床病理特征及预后。应加强对宫颈腺癌的关注与重视，尤其是HPVI。

【关键词】 宫颈腺癌；HPV相关宫颈腺癌；非HPV相关宫颈腺癌；临床病理特征；预后；回顾性队列研究；影响因素分析；山西省

【中图分类号】 R 737.33 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0882

To Compare the Clinicopathological Features and Prognostic between HPV-related and Non-HPV-related Cervical Adenocarcinoma

ZHANG Shujing[1]，*SUN Lixin*[2*]，*CAO Yuqing*[2]

1.Graduate School，Shanxi Medical University，Taiyuan 030000，China
2.Department of female tumor，Shanxi Province Cancer Hospital，Shanxi Hospital Affiliated to Cancer Hospital，Chinese Academy of Medical Sciences，Cancer Hospital Affiliated to Shanxi Medical University，Taiyuan 030013，China
Corresponding author，SUN Lixin，Chief physician；E-mail：sunlx1218@126.com

【Abstract】 **Background** The majority of cervical adenocarcinomas are caused by human papillomavirus（HPV）infection，and only about 10-15% are unrelated to HPV infection. However，there are few comparative studies of HPV-related and non-HPV-related cervical adenocarcinomas，and few studies have investigated the prognostic risk factors of cervical adenocarcinoma. **Objective** To investigate the clinicopathological features and prognostic factors of human papillomavirus（HPV）-associated（HPVA）and human papillomavirus -independent adenocarcinoma（HPVI）. **Methods** A total of 227 cases of cervical adenocarcinoma diagnosed and treated by the Department of Gynecological Oncology of Shanxi Cancer Hospital

引用本文：张树静，孙立新，曹雨晴 . 人乳头瘤病毒相关与非人乳头瘤相关宫颈腺癌的临床病理特征比较及预后研究［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0882.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］

ZHANG S J，SUN L X，CAO Y Q. To compare the clinicopathological features and prognostic between HPV-related and non-HPV-related cervical adenocarcinoma［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

from January 2017 to September 2021 were selected, including 47 cases (20.7%) of HPVI and 180 cases (79.3%) of HPVA. The clinicopathological characteristics of the patients were collected, and the patients were followed up until September 30, 2020. Records of the patient's overall survival (OS) and time progression-free surial (PFS). **Results** Univariate Kaplan-Meier survival analysis showed that patients with age ≥ 50 years, maximum tumor diameter ≥ 4 cm, HPVI, FIGO stage II-IV, cervical invasion depth ≥ 1/2, lymph node metastasis, vascular tumor thrombus, nerve invasion, uterine body invasion and ovarian metastasis had higher recurrence and metastasis rates and death rates (P<0.05). Cox multivariate regression analysis showed that age (HR=1.056, 95%CI=1.021-1.091), tumor size (HR=1.266, 95%CI=1.006-1.594), pathological type (HR=2.060, 95%CI=1.073-3.956), vascular invasion (HR=4.986, 95%CI=2.478-10.032), nerve invasion (HR=5.632, 95%CI=2.159-14.687) were influencing factors for progression-free survival. Age (HR=1.056, 95%CI=1.021-1.093), tumor size (HR=4.147, 95%CI=1.384-12.424), pathological type (HR=4.371, 95%CI=1.602-11.925), FIGO stage (HR=1.748, 95%CI=1.057-2.889), vascular invasion (HR=8.054, 95%CI=3.905-16.608) and nerve invasion (HR=3.842, 95%CI=1.147-12.872) were independent poor prognostic factors for overall survival of cervical adenocarcinoma (P<0.05). **Conclusion** Compared with HPV-related cervical adenocarcinoma, non-HPV-related cervical adenocarcinoma has worse clinicopathological features and prognosis. More attention should be paid to cervical adenocarcinoma, especially non-human papillomavirus associated adenocarcinoma.

【Key words】 Cervical adenocarcinoma; HPVA; HPVI; Clinicopathological characteristics; Prognosis; Retrospective cohort study; Root cause analysis; Shanxi province

宫颈腺癌是宫颈癌中除宫颈鳞癌外最主要的病理类型，约占所有宫颈癌的25%[1-2]。研究表明，人乳头瘤病毒（human papillomavirus，HPV）在近100%的宫颈鳞癌中存在，证实HPV是该肿瘤的致癌驱动因素[3]。宫颈腺癌中大部分由HPV感染引起，10%~15%与HPV感染无关[4]。在发达国家，随着宫颈筛查和HPV疫苗的接种，鳞癌发病率逐年下降，腺癌发病率明显上升[5]。2018年国际子宫颈腺癌标准和分类对宫颈腺癌提出新的分类方法，分为HPV相关宫颈腺癌（HPV-associated adenocarcinoma，HPVA）和非HPV相关宫颈腺癌（HPV-independent adenocarcinoma，HPVI）[6]。HPVI的发病率明显低于HPVA，但其临床症状不明显，病灶常位于宫颈管上方，靠近子宫下段[7-8]，检查不易被发现，导致漏诊或误诊，发现时分期较晚，发病年龄较大，有较强的侵袭性，所以有较高的复发转移率及病死率，更需引起重视。然而，由于HPVI发病率低，目前基于新分类的宫颈腺癌的临床特征及预后的数据有限。本研究旨在比较HPVA与HPVI的临床病理特征及预后影响因素，旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2021年9月山西省肿瘤医院妇瘤科诊治的宫颈腺癌病例227例，其中HPVI 47例（20.7%），HPVA 180例（79.3%）。纳入标准：（1）原发于宫颈的宫颈浸润性腺癌；（2）入本院接受手术治疗，如广泛性全子宫切除术、全子宫切除术；（3）经术后病理明确为单一病理类型的宫颈腺癌；（4）切片由2名及以上高年资病理医师按照国际子宫颈腺癌标准与分类（International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification，IECC）进行分类，病例按照2018年国际妇产科联盟（The International Federation of Gynecology and Obstetrics，FIGO）分期重新分期。排除标准：（1）病例及随访信息资料不全；（2）未行子宫全切术，仅通过细胞学检查、活检或锥切术提示腺癌；（3）术前已行新辅助治疗；（4）合并其他部位恶性肿瘤；（5）于外院接受手术治疗；（6）宫颈原位癌。本研究方案获得山西省肿瘤医院伦理委员会批准（KY2023134）。

1.2 方法

收集两组病例的临床资料：包括年龄、BMI、症状、FIGO分期等；病理资料：包括宫颈细胞学检查、肿瘤最大径、宫颈浸润深度、脉管内癌栓、神经侵犯、宫体受侵、卵巢转移、淋巴结转移等。

1.3 随访信息

所有患者通过电话、门诊或电子病案信息系统进行随访，每3个月1次。随访时间自手术当日起，截至2023-09-30。总生存时间（OS）指自手术之日起，至终点事件（死亡）或最后一次随访之间的时间长度。无进展生存期（PFS）指患者施行手术当日起至终点事件（第一次进展或者复发）或最后一次随访之间的时间长度。

1.4 统计学方法

采用SPSS 27.0软件进行统计学分析，非正态分布的计量资料以M（P_{25}，P_{75}）表示，两组间比较采用非参数检验；计数资料的分析采用χ^2检验。采用Kaplan-Meier方法和Log-rank检验进行单因素生存分

析，Cox 回归进行多因素生存分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPVA 组和 HPVI 组临床病理特征比较

227 例患者的发病年龄为 26~72 岁（中位年龄 47 岁），肿瘤最大径为 0.1~7.5 cm（中位数 3 cm），FIGO Ⅰ期 151 例，Ⅱ期 28 例，Ⅲ期 43 例，Ⅳ期 5 例。HPVI 组发病年龄、肿瘤最大径、FIGO 分期、宫颈浸润深度、脉管内癌栓、神经侵犯、淋巴结转移、宫体受侵、卵巢转移与 HPVA 组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），其中 HPVI 组较 HPVA 组年龄大、肿瘤大、FIGO 分期晚、宫颈浸润深，更易累及脉管、神经、淋巴结、宫体和卵巢（$P<0.05$）。HPVI 组和 HPVA 组症状、BMI、宫颈细胞学比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

2.2 宫颈腺癌术后总生存和复发情况

227 例随访时间为 4~66 个月，中位随访时间为 47 个月，平均随访时间为 43.5 个月。HPVI 组复发转移率为 34.0%（16/47），高于 HPVA 组的 15.6%（28/180），差异有统计学意义（$\chi^2=8.151$，$P=0.004$）。HPVI 组死亡率为 31.9%（15/47），高于 HPVA 组的 14.4%（26/180），差异有统计学意义（$\chi^2=7.686$，$P=0.006$）。

2.3 预后影响因素分析

将所有宫颈腺癌患者分为复发组（$n=44$）与未复发组（$n=183$）、死亡组（$n=41$）与生存组（$n=186$）。复发组与未复发组、死亡组与生存组年龄≥ 50 岁、肿瘤最大径≥ 4 cm、HPVI、FIGO Ⅱ ~ Ⅳ期、宫颈浸润深度≥ 1/2、脉管、神经、淋巴结侵犯、宫体受侵、卵巢转移比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；其中年龄大、肿瘤大、HPVI、FIGO 分期晚、宫颈浸润深，累及脉管、神经、淋巴结、宫体和卵巢更易复发及死亡（$P<0.05$）。两组症状、BMI、宫颈细胞学比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），见表 2、3。

对上述有统计学差异的临床病理因素变量进行单因素 Kaplan-Meier 生存分析显示，年龄≥ 50 岁、肿瘤最大径≥ 4 cm、HPVI、FIGO Ⅱ ~ Ⅳ期、宫颈浸润深度≥ 1/2、脉管、神经、淋巴结侵犯、宫体受侵、卵巢转移等与宫颈腺癌短 PFS 和 OS 有关（$P<0.05$），见图 1、2。

将 Kaplan-Meier 分析的阳性结果纳入多因素 Cox 分析，结果显示，年龄、肿瘤最大径、病理是否为 HPV 相关型、脉管内癌栓、神经侵犯是影响宫颈腺癌 PFS 的独立预后因素（$P<0.05$），年龄、肿瘤最大径、病理是否为 HPV 相关型、FIGO 分期、脉管内癌栓、神经侵犯是影响宫颈腺癌 OS 的独立预后因素（$P<0.05$），见表 4。

3 讨论

表 1 HPVA 和 HPVI 患者的临床病理特征比较

Table 1 Comparison of clinicopathological data of patients with HPV-related and non-HPV-related cervical adenocarcinoma

临床病理因素	HPVA（n=180）	HPVI（n=47）	χ^2（Z）值	P 值
中位年龄［M（P_{25}，P_{75}），岁］	46（29~72）	50.5（26~71）	2.064[a]	0.040
中位肿瘤最大径［M（P_{25}，P_{75}），cm］	3（0.1~7）	3.5（1~7.5）	2.275[a]	0.024
症状［例（%）］			0.602	0.824
阴道出血	77（42.8）	23（48.9）		
阴道排液	18（10.0）	3（6.4）		
其他	31（17.2）	8（17.0）		
无症状	54（30.0）	13（27.7）		
BMI［例（%）］			3.064	0.080
≥ 24 kg/m^2	101（56.1）	33（70.2）		
<24 kg/m^2	79（43.9）	14（29.8）		
宫颈细胞学［例（%）］			2.870	0.070
非典型腺细胞	64（35.5）	6（12.8）		
其他异常	68（37.8）	21（44.7）		
无异常	48（26.7）	20（42.5）		
FIGO 分期［例（%）］			11.374	0.007
Ⅰ期	129（71.7）	22（46.8）		
Ⅱ期	20（11.1）	8（17.0））		
Ⅲ期	27（15.0）	16（34.1）		
Ⅳ期	4（2.2）	1（2.1）		
宫颈浸润深度［例（%）］			5.502	0.019
<1/2	84（46.7）	13（27.7）		
≥ 1/2	96（53.3）	34（72.3）		
淋巴结转移［例（%）］			8.802	0.003
有	27（15.0）	16（34.0）		
无	153（85.0）	31（66.0）		
脉管内癌栓［例（%）］			3.938	0.034
有	43（23.9）	18（38.3）		
无	137（76.1）	29（61.7）		
神经侵犯［例（%）］			5.468	0.047
有	5（2.8）	5（10.6）		
无	175（97.2）	42（89.4）		
宫体受侵［例（%）］			5.292	0.030
有	14（7.8）	9（19.1）		
无	166（92.2）	38（80.9）		
卵巢转移［例（%）］			3.937	0.042
有	11（6.1）	7（14.9）		
无	169（93.9）	40（85.1）		

注：HPVA= 人乳头瘤病毒相关宫颈腺癌，HPVI= 非人乳头瘤病毒相关宫颈腺癌，FIGO 分期 = 国际妇产科联盟分期；[a] 为 Z 值。

与宫颈鳞癌为同质性疾病不同，宫颈腺癌是一组具有不同形态和预后的异质性肿瘤，所以预后更差[9-10]。因此，国际子宫颈腺癌标准和分类将宫颈腺癌分为 HPVA 与 HPVI，将病因和生物学行为纳入分类依据中，



表 2 复发组和未复发组临床病理特征比较［例（%）］
Table 2 Comparison of clinicopathological features between recurrence group and non-recurrence group

临床病理因素	复发组（n=44）	未复发组（n=183）	χ^2 值	P 值
年龄			6.009	0.014
<50 岁	19（43.2）	116（63.4）		
≥ 50 岁	25（56.8）	67（36.6）		
肿瘤最大径			13.602	<0.001
<4 cm	18（40.9）	129（70.5）		
≥ 4 cm	26（59.1）	54（29.5）		
症状			1.948	0.217
有	41（93.2）	156（85.2）		
无	3（6.8）	27（14.8）		
BMI			0.479	0.489
≥ 24 kg/m²	28（63.6）	106（57.9）		
<24 kg/m²	16（36.7）	77（42.1）		
宫颈细胞学			0.414	0.520
异常	15（34.1）	72（39.3）		
无异常	29（65.9）	111（60.7）		
病理类型			8.151	0.004
HPVA	28（63.6）	152（83.1）		
HPVI	16（36.7）	31（16.9）		
FIGO 分期			25.772	<0.001
Ⅰ期	15（34.1）	136（74.3）		
Ⅱ ~ Ⅳ期	29（65.9）	47（25.7）		
宫颈浸润深度			10.091	0.001
<1/2	9（20.4）	87（47.5）		
≥ 1/2	34（79.6）	96（52.5）		
淋巴结转移			20.885	<0.001
有	19（43.2）	24（13.1）		
无	25（56.8）	159（86.9）		
脉管内癌栓			17.919	<0.001
有	23（52.3）	38（20.8）		
无	21（47.7）	145（79.2）		
神经侵犯			12.826	<0.001
有	7（15.9）	3（1.6）		
无	37（84.1）	180（98.4）		
宫体受侵			17.610	<0.001
有	12（27.3）	11（6.0）		
无	32（72.7）	172（94.0）		
卵巢转移			6.275	0.026
有	5（11.4）	5（2.7）		
无	39（88.6）	178（97.3）		

表 3 生存组和死亡组临床病理特征比较［例（%）］
Table 3 Comparison of clinicopathological features between survival group and death group

临床病理因素	生存组（n=186）	死亡组（n=41）	χ^2 值	P 值
年龄			8.679	0.003
<50 岁	119（64.0）	16（39.0）		
≥ 50 岁	67（36.0）	25（61.0）		
肿瘤最大径			6.7	0.011
<4 cm	125（67.2）	22（53.7）		
≥ 4 cm	61（32.8）	19（46.3）		
症状			1.948	0.217
有	161（86.6）	36（87.8）		
无	25（13.4）	5（12.2）		
BMI			0.479	0.489
≥ 24 kg/m²	108（58.1）	26（63.4）		
<24 kg/m²	78（41.9）	15（36.6）		
宫颈细胞学			0.414	0.520
异常	74（39.8）	13（31.7）		
无异常	112（60.2）	28（68.3）		
病理类型			7.686	0.006
HPVA	154（82.8）	26（63.4）		
HPVI	32（17.2）	15（36.6）		
FIGO 分期			20.133	<0.001
Ⅰ期	136（73.1）	15（36.6）		
Ⅱ ~ Ⅳ期	50（26.9）	26（63.4）		
宫颈浸润深度			8.829	0.001
<1/2	88（47.3）	9（22.0）		
≥ 1/2	98（52.7）	32（78.0）		
淋巴结转移			16.528	<0.001
有	26（14.0）	17（41.5）		
无	160（86.0）	24（58.5）		
脉管内癌栓			29.615	<0.001
有	36（19.4）	25（61.0）		
无	150（80.6）	16（39.0）		
神经侵犯			3.902	0.035
有	6（3.2）	4（9.8）		
无	180（96.8）	37（91.2）		
宫体受侵			7.676	0.006
有	14（7.5）	9（22.0）		
无	172（92.5）	32（78.0）		
卵巢转移			7.21	0.007
有	5（2.7）	5（12.2）		
无	181（97.3）	36（87.8）		

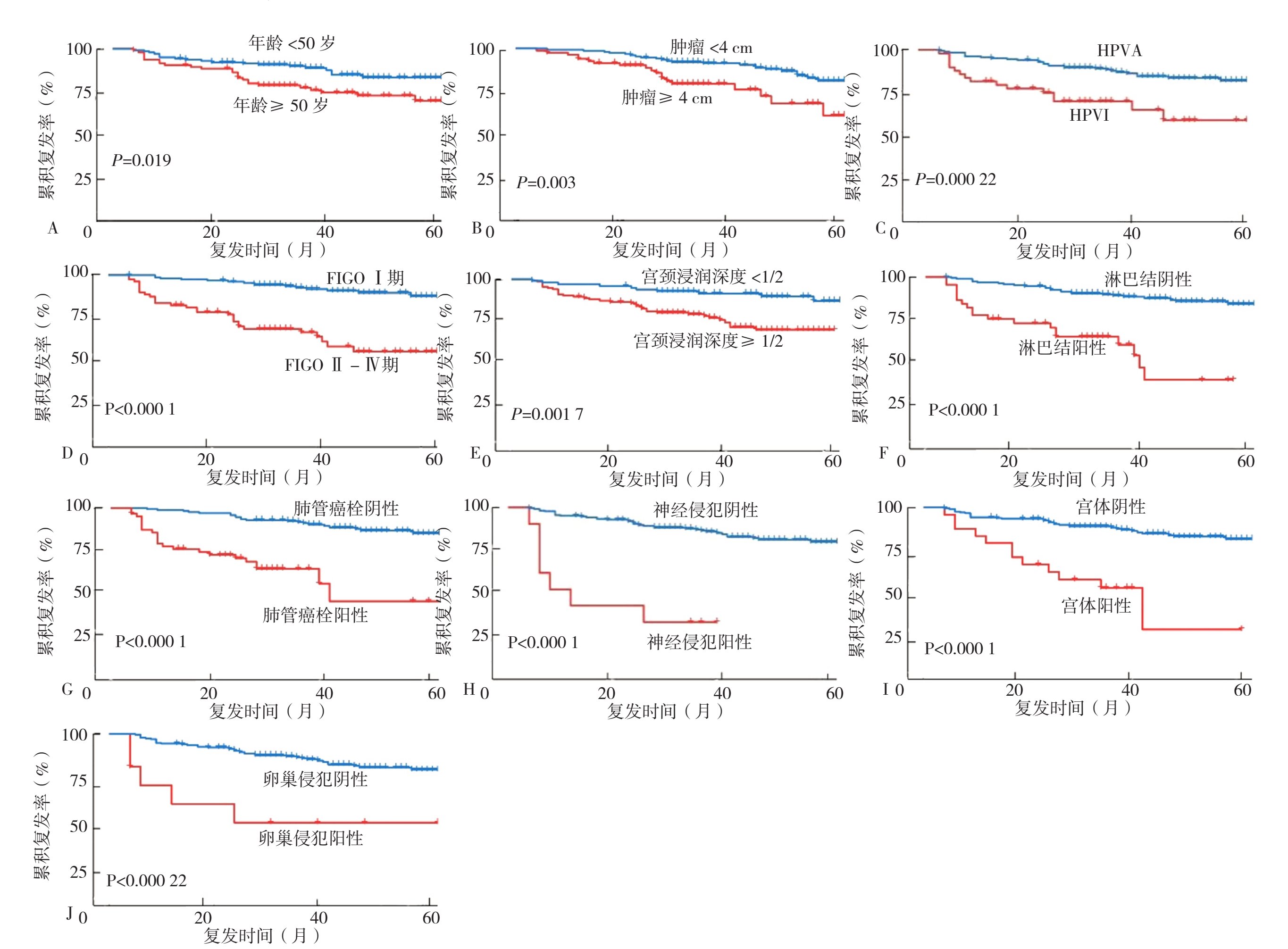
通过形态学区分 2 个类别，具有良好的可重复性，可以更准确地诊断宫颈腺癌并且评估其预后[11-13]。近年来，HPVI 发病率有所增加[14]，由 10% 上升至约 15%，但发病原因暂不明确。STOLNICU 等[15]认为性伴侣个数多、初次性生活年龄小、性伴侣性行为混乱、吸烟、口服避孕药使用 10 年以上、激素替代治疗和肥胖等为宫颈腺癌高危因素，与宫颈鳞状细胞癌相似。宫颈腺癌的平均发病年龄为 50 岁，常伴有阴道出血[15]，本研究结果与之相似，平均年龄为 47.8 岁，阴道出血为首发症状的占比为 44.1%，阴道排液的仅占 9.3%。冯婷等[16]

表 4 宫颈腺癌预后影响因素的多因素 Cox 回归分析［HR（95%*CI*）］

Table 4 Multivariate Cox regression analysis of influencing factors for prognosis of cervical adenocarcinoma

临床病理因素	PFS		OS	
年龄（岁）	1.056（1.021~1.091）	0.001	1.056（1.021~1.093）	0.002
肿瘤大小（cm）	1.266（1.006~1.594）	0.045	4.147（1.384~12.424）	0.011
病理类型（以 HPVA 为对照）				
HPVI	2.060（1.073~3.956）	0.030	4.371（1.602~11.925）	0.004
FIGO 分期（以Ⅰ期为对照）				
Ⅱ~Ⅳ期	1.545（0.255~9.366）	0.636	1.748（1.057~2.889）	0.030
宫颈浸润深度（以 <1/2 为对照）				
≥ 1/2	1.031（0.412~2.580）	0.948	0.572（0.212~1.541）	0.269
淋巴结转移（以阴性为对照）				
阳性	1.250（0.179~8.733）	0.822	1.113（0.472~2.623）	0.807
脉管癌栓（与阴性为对照）				
阳性	4.986（2.478~10.032）	<0.001	8.054（3.905~16.608）	<0.001
神经侵犯（与阴性为对照）				
阳性	5.632（2.159~14.687）	<0.001	3.842（1.147~12.872）	0.029
宫体浸润（与阴性为对照）				
阳性	1.608（0.736~3.515）	0.233	1.623（0.708~3.720）	0.252
卵巢转移（与阴性为对照）				
阳性	1.098（0.333~3.628）	0.878	2.113（0.738~6.049）	0.164

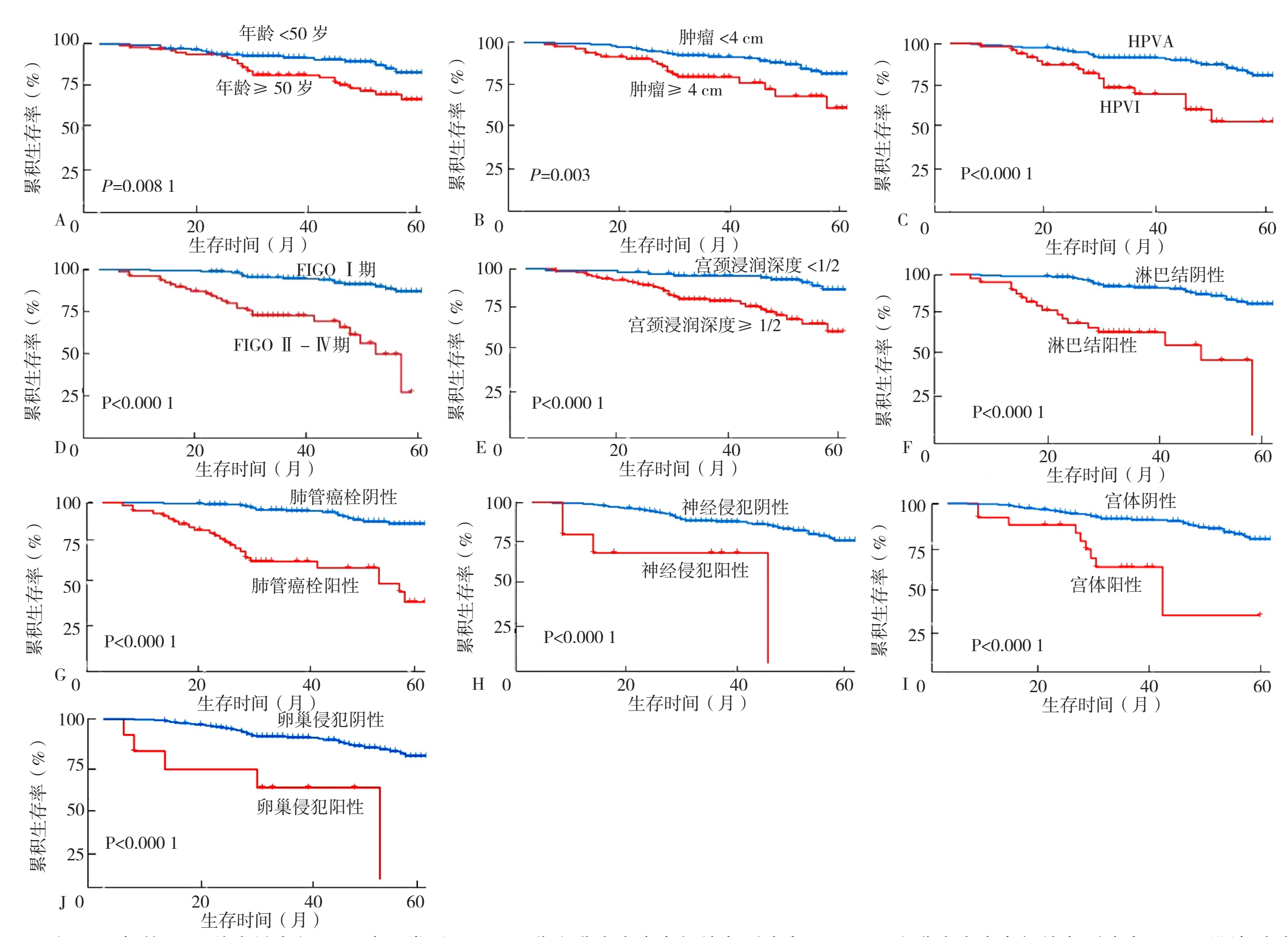
注：PFS= 无进展生存期，OS= 总生存期



注：A= 年龄，B= 肿瘤最大径，C= 病理类型，HPVI= 非人乳头瘤病毒相关宫颈腺癌，HPVA= 人乳头瘤病毒相关宫颈腺癌，D= 国际妇产科联盟（FIGO）分期，E= 宫颈浸润深度，F= 淋巴结，G= 脉管癌栓，H= 神经侵犯，I= 宫体浸润，J= 卵巢侵犯。

图 1 影响宫颈腺癌 PFS 因素的 Kaplan-Meier 曲线

Figure 1 Kaplan-Meier curve of factors affecting PFS of cervical adenocarcinoma



注：A= 年龄，B= 肿瘤最大径，C= 病理类型，HPVI= 非人乳头瘤病毒相关宫颈腺癌，HPVA= 人乳头瘤病毒相关宫颈腺癌，D= 国际妇产科联盟（FIGO）分期，E= 宫颈浸润深度，F= 淋巴结，G= 脉管癌栓，H= 神经侵犯，I= 宫体浸润，J= 卵巢侵犯。

图 2 影响宫颈腺癌 OS 因素的 Kaplan-Meier 曲线

Figure 2 Kaplan-Meier curve of factors affecting PFS of cervical adenocarcinoma

的研究对 40 例宫颈腺癌进行回顾性分析，有 15 例患者就诊时无自觉症状，仅表现为阴道不规则流液。张婧等[17]的研究发现宫颈细胞学检查对宫颈腺癌的漏诊率为 21.88%。CASTILLO 等[18]的研究中也显示宫颈腺癌中宫颈细胞学检查的假阴性率高于鳞状细胞癌（52% 与 16%，P=0.006）。本研究发现宫颈细胞学检查结果为阴性的占宫颈腺癌总数的 30%，充分表明宫颈细胞学检查对宫颈腺癌的诊断阳性率较低。一项研究中发现宫颈腺癌的卵巢转移率为 1.29%~10%[19]，本研究中为 4.5%，支持这一结果。

STOLNICU 等[12]发现 HPVI 患者更年老、病灶更大、超过 50% 的病例诊断为 FIGO Ⅱ期及以上，更容易有脉管、神经、淋巴结侵犯，石海燕等[20]的研究也得出类似的结果。本研究对 HPVI 与 HPVA 的临床病理特征及预后进行比较，结果显示，与 HPVA 相比，HPVI 患者发病年龄较大（中位年龄 50.5 岁与 46 岁）、肿瘤体积较大（中位最大径 3.5 cm 与 3 cm）、FIGO Ⅱ期及以上更多（53.2% 与 28.3%）、更多侵犯宫颈 1/2 及以上（72.3% 与 53.3%），肿瘤更易累及淋巴结（34% 与 15%）、脉管（61.7% 与 76.1%）、神经（10.6% 与 2.8%）、宫体（19.1% 与 7.8%）、卵巢（10.6% 与 2.8%），预后较差等。STOLNICU[12]的国际多中心研究结果与 HODGSON[13]等的小样本研究结果一致，认为 HPVI 有更差的预后，其复发率及疾病死亡率明显高于 HPVA。本研究结果显示，HPVI 较 HPVA 总生存差、易复发等，与上述结果一致。既往研究考虑宫颈腺癌预后的独立影响因素包括分期、组织分化程度、肿瘤体积大小、宫颈间质侵犯深度、淋巴结、脉管及神经是否累及等[17, 21-22]，另有研究发现影响宫颈腺癌 PFS 及 OS 的因素为 FIGO 分期、肿瘤直径、分化程度等[23]。本研究单因素生存分析表明影响宫颈腺癌 OS 和 PFS 的因素包括年龄、肿瘤最大径、HPV 相关与否、FIGO 分期、宫颈浸润深度、脉管内癌栓、神经侵犯、淋巴结转移等，与上述研究结果相似。

宫颈腺癌是宫颈癌的第二大类型，上升趋势明显。患者早期无明显不适症状，妇科检查可窥及宫颈表面尚可，无明显糟脆组织及肿块，但宫颈管内已有实质性病

变，未能早期及时发现。疾病发展到一定阶段会有阴道流血、阴道排液等，与鳞状细胞癌无明显差异，症状不典型[24]。妇科检查可及宫颈肥大、宫颈赘生物、宫颈占位或宫颈柱状上皮外移等[25]。与宫颈鳞状上皮病变相比，宫颈液基细胞学检查对宫颈腺上皮病变的检出率较低，是因为腺上皮病变通常位于颈管内，位置较深，在进行宫颈细胞学采集取样时，若仅采集宫颈表面的细胞进行检查，容易漏诊[21]。且较多医师对少见疾病的认识欠缺，妇科检查时未能及时发现，不能早期诊治，因此发病率逐年上升。该疾病临床特征隐匿，发现时分期较晚，进展较快，恶性程度高，特别是 HPVI 较 HPVA 有宫体、卵巢等更多部位的侵犯率及转移率。

4 小结

宫颈腺癌位置隐匿、病灶较深，早期无明显症状，不易早期发现，妇科医生要谨慎关注宫颈腺上皮病变，嘱患者定期进行宫颈癌筛查，宫颈细胞学取样时尽量伸进颈管内。若患者有阴道出血、阴道排液等，行妇科检查时仔细辨别宫颈是否桶状增粗、肥大、组织糟脆、质地硬等，必要时可进行阴道镜活检、宫颈管搔刮及锥切明确宫颈情况，排除宫颈病变。本研究样本量相对较小；且国内外对 HPVI 的研究较少，可参考的文献也有限，仍需更多大样本、多中心的研究进一步探讨 HPVI 与 HPVA 的特征，以及宫颈腺癌灵敏度、特异度更高的筛查方法，加强对宫颈腺癌的重视，做到更早、更准确地诊断，改善宫颈腺癌患者的预后。

作者贡献：张树静进行研究的构思与设计，研究的实施，数据的收集与整理，统计学处理，图、表的绘制与展示，撰写论文；曹雨晴进行论文的修订，负责文章的质量控制与审查；孙立新提出主要研究目标，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] JUNG H，BAE G E，KIM H M，et al. Clinicopathological and molecular differences between gastric-type mucinous carcinoma and usual-type endocervical adenocarcinoma of the uterine cervix［J］. Cancer Genomics Proteomics，2020，17（5）：627-641. DOI：10.21873/cgp.20219.

[2] CHO W K，KIM H S，PARK W，et al. Predicting prognosis according to the updated WHO classification in patients with endocervical adenocarcinoma treated with surgery and radiotherapy［J］. J Gynecol Oncol，2022，33（6）：e71. DOI：10.3802/jgo.2022.33.e71.

[3] PIROG E C. Cervical adenocarcinoma：diagnosis of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative tumors［J］. Arch Pathol Lab Med，2017，141（12）：1653-1667. DOI：10.5858/arpa.2016-0356-RA.

[4] STOLNICU S，BARSAN I，HOANG L，et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification（IECC）：a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix［J］. Am J Surg Pathol，2018，42（2）：214-226. DOI：10.1097/PAS.0000000000000986.

[5] GADDUCCI A，GUERRIERI M E，COSIO S. Adenocarcinoma of the uterine cervix：Pathologic features，treatment options，clinical outcome and prognostic variables［J］. Crit Rev Oncol Hematol，2019，135：103-114. DOI：10.1016/j.critrevonc.2019.01.006.

[6] CREE I A，WHITE V A，INDAVE B I，et al. Revising the WHO classification：female genital tract tumours［J］. Histopathology，2020，76（1）：151-156. DOI：10.1111/his.13977.

[7] PARK S B，MOON M H，HONG S R，et al. Adenoma malignum of the uterine cervix：ultrasonographic findings in 11 patients［J］. Ultrasound Obstet Gynecol，2011，38（6）：716-721. DOI：10.1002/uog.9078.

[8] TAKATSU A，SHIOZAWA T，MIYAMOTO T，et al. Preoperative differential diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma and lobular endocervical glandular hyperplasia of the uterine cervix：a multicenter study of clinicopathology and magnetic resonance imaging findings［J］. Int J Gynecol Cancer，2011，21（7）：1287-1296. DOI：10.1097/IGC.0b013e31821f746c.

[9] CIMIC A，LIU-JARIN X. Updated review on pathology of endocervical adenocarcinoma with emphasis on clinically relevant findings［J］. Acta Med Acad，2021，50（1）：126-135. DOI：10.5644/ama2006-124.330.

[10] NISHIO S，MIKAMI Y，TOKUNAGA H，et al. Analysis of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix - An aggressive tumor with a poor prognosis：a multi-institutional study［J］. Gynecol Oncol，2019，153（1）：13-19. DOI：10.1016/j.ygyno.2019.01.022.

[11] HODGSON A，PARK K J，DJORDJEVIC B，et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification：validation and interobserver reproducibility［J］. Am J Surg Pathol，2019，43（1）：75-83. DOI：10.1097/PAS.0000000000001095.

[12] STOLNICU S，HOANG L，CHIU D，et al. Clinical outcomes of HPV-associated and unassociated endocervical adenocarcinomas categorized by the international endocervical adenocarcinoma criteria and classification（IECC）［J］. Am J Surg Pathol，2019，43（4）：466-474. DOI：10.1097/PAS.0000000000001224.

[13] HODGSON A，OLKHOV-MITSEL E，HOWITT B E，et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification（IECC）：correlation with adverse clinicopathological features and patient outcome［J］. J Clin Pathol，2019，72（5）：347-353. DOI：10.1136/jclinpath-2018-205632.

[14] KALIFF M，KARLSSON M G，SORBE B，et al. HPV-negative tumors in a Swedish cohort of cervical cancer［J］. Int J Gynecol Pathol，2020，39（3）：279-288. DOI：10.1097/PGP.0000000000000612.

[15] STOLNICU S，HOANG L，SOSLOW R A. Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix［J］. Virchows Arch，2019，475（5）：537-549. DOI：10.1007/s00428-019-02601-0.



[16] 冯婷，刘霞，魏瑜，等 . 宫颈腺癌 40 例临床病理分析［J］. 江苏医药，2021，47（5）：533-535，封 3. DOI：10.19460/j.cnki.0253-3685.2021.05.026.

[17] 张婧，陶霞 . 10 年宫颈腺癌住院患者发病趋势及临床特点分析［J］. 实用妇产科杂志，2017，33（11）：838-843.

[18] CASTILLO M，ASTUDILLO A，CLAVERO O，et al. Poor cervical cancer screening attendance and false negatives. A call for organized screening［J］. PLoS One，2016，11（8）：e0161403. DOI：10.1371/journal.pone.0161403.

[19] LU H W，LI J，WANG L J，et al. Is ovarian preservation feasible in early-stage adenocarcinoma of the cervix?［J］. Med Sci Monit，2016，22：408-414. DOI：10.12659/msm.897291.

[20] SHI H Y，SHAO Y，ZHANG H L，et al. Independent validation of distinct clinicopathological features and prognosis among usual-type，mucinous-type and gastric-type endocervical adenocarcinoma categorised by new WHO classification（2020）［J］. Pathology，2022，54（5）：555-562. DOI：10.1016/j.pathol.2021.12.301.

[21] 黄爱娟，李晓伟，李明珠，等 . 子宫颈腺性病变 61 例临床特征分析［J］. 中国妇产科临床杂志，2018，19（4）：345-347. DOI：10.13390/j.issn.1672-1861.2018.04.015.

[22] 吕炳建，石海燕，邵颖，等 . 基于国际颈管腺癌标准与分类 286 例宫颈腺癌临床病理与预后分析［J］. 中华病理学杂志，2021，50（9）：1014-1019. DOI：10.3760/cma.j.cn112151-20210524-00374.

[23] CHEN Q，LIU L，ZHANG J J，et al. Clinical features and prognosis of cervical adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma：an analysis of 237 cases［J］. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban，2018，47（4）：357-361. DOI：10.3785/j.issn.1008-9292.2018.08.05.

[24] 程虹，林秀芬 . 不同型别宫颈癌的临床特点分析［J］. 中国医学前沿杂志，2015，7（5）：103-105.

[25] 季红艳，许朝阳，凌新 . 子宫颈腺癌 48 例临床病理分析［J］. 浙江创伤外科，2015，20（2）：251-252. DOI：10.3969/j.issn.1009-7147.2015.02.019.

（收稿日期：2024-04-18；修回日期：2024-07-06）
（本文编辑：贾萌萌）